

(19) Japanese Patent Office (JP)

(11) Japanese Unexamined Patent
Publication

**(12) Unexamined Patent
Publication Gazette (A)**

S60(1985)-126230

(51) Int. Cl.4	Identification Symbols	Internal Docket Number	(43) Date of Publication:
A 61 K 47/00		7043-4C	July 5, 1985
// A 61 K 31/43		7330-4C	Request for Examination: not yet requested
31/545		6664-4C	Number of Inventions: one (four pages in total)

(54) Title of the Invention: Oral β -Lactam Composition

(21) Japanese Patent Application S58 (1983)-233493

(22) Filing Date: December 13 (1983)

(72) Inventor: Joji Nishikido, c/o Asahi Kasei Corporation, 2-1, Samejima, Fuji-shi

(72) Inventor: Nobuyuki Suzuki, c/o Asahi Kasei Corporation, 6-4100, Asahi-cho, Nobeoka-shi

(71) Applicant: Asahi Kasei Corporation, 1-2-6, Dojimahama, Kita-ku, Osaka-shi

(74) Attorney: Takeshi Shimizu, Patent Attorney

Specification

1. Title of the Invention

Oral β -Lactam Composition

2. Claims

- (1) An oral β -lactam composition, containing a sucrose fatty acid ester.
- (2) The composition according to Claim 1, wherein the β -lactam antibiotic is penicillin compound.
- (3) The composition according to Claim 1, wherein the β -lactam antibiotic is a cephalosporin compound.
- (4) The composition according to any of Claims 1 to 3, wherein the mixed amount of the sucrose fatty acid ester is 0.01 to 50 times on the basis of the β -lactam antibiotic in the weight ratio.

3. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to an oral β -lactam composition. In particular, the invention relates to an oral β -lactam composition containing sucrose fatty acid ester.

β -lactam antibiotics are excellent with regard to safety, antibacterial activities and antibacterial spectrum in comparison with other antibiotics, and thus, are the most frequently used. However, most of β -lactam antibiotics having excellent antibacterial activities, the antibacterial spectrum and the like are injections, and though cefalexin and its similar compounds are commercially available as oral medicines, the antibacterial properties are inferior to the injection preparation.

The present invention is based on a new discovery of the fact that a sucrose fatty acid ester is mixed with a β -lactam antibiotic, which is excellent with regard to the antibacterial properties, the antibacterial spectrum and the like and has low absorption when orally administered, and thus, absorption when orally administered is increased.

This new β -lactam composition increased oral absorption of β -lactam antibiotic which shows antibacterial activities only when administered parenterally, and thus, the present invention has significant meaning.

β -lactam antibiotics include penicillin compounds and cephalosporin compounds, and for example, as the penicillin compounds, ampicillin, amoxicillin, cloxacillin, dicloxacillin, flucloxacillin, oxacillin, mecillinum, pivmecillinum, carbenicillin, calfecillin, carindacillin, sulbenicillin, talampicillin, bacampicillin, ticarcillin, piperacillin, apalcillin, mezlocillin, pivampicillin, cyclacillin and hetacillin can be cited, and as the cephalosporin compounds, cefazolin, cefapirin, cefaloridine, cefsulodin, cefalothin, cefamandol, cefatrigine, cefacetyl, cefotiam, ceforanide, ceftazol, cefoxitin, latamoxef, cefmetazol, cefotetan, cefpiramide, cefaloglycin, cephalixin, cefadroxil, cefroxadine, cefradin and cefaclor can be cited.

The present invention can be applied to penicillin and cephalosporin other than the above described β -lactam antibiotics, and it is not necessary to limit the invention to the above described compounds.

Next, sucrose fatty acid esters of which the carbon number of the fatty acid is 5 to 25 are preferably used in the present invention and they may be procured naturally or obtained through synthesis, and the ones naturally procured are preferably used. The fatty acids include ones in straight chain form and branched chain form, and the ones in straight chain form are preferably used. There are sucrose fatty acid esters where one fatty acid molecule is combined with one sucrose molecule (monoester type), two fatty acid molecules are combined with one sucrose molecule (diester type) and three fatty acid molecules are combined with one sucrose molecule (triester type), and a mixture of these may be used. As the fatty acids which are preferably used, caproic acid, capric acid, silistic acid, stearic acid, palmitic acid, lauric acid and oleic acid can be cited as examples, and a mixed ester of these may be used. There are three primary alcohols in sucrose, and the composition ratio of a monoester type, a diester type and a triester type can be changed.

The mixed amount of the sucrose fatty acid ester according to the present invention is in a range from 0.01 to 50 times on the basis of β -lactam antibiotic in the weight ratio, and its preferable range is from 0.05 to 20 times.

In the composition according to the present invention, the β -lactam antibiotic and the sucrose fatty acid ester can be dissolved or suspended in water or a phosphoric acid buffer solution (pH: 7) and then administered, or alternatively, the sucrose ester in powder form is mixed into β -lactam antibiotic, and thus, granules are manufactured in accordance with a conventional wet granulation method or a conventional dry granulation method; capsules are filled in with the powder so that the sucrose ester is

administered in the form of the capsules; or the powder can be compressed after appropriate excipients have been added so that tablets can be provided.

Example 1

40 mg/kg of sodium cephalosporin and 15 mg/kg of a sucrose fatty acid ester (approximately 30 % of the bonded fatty acid was stearic acid and approximately 70 % was palmitic acid, and the ester composition had a composition ratio of approximately 70 % of monoester and 30 % of di/triester) were mixed into water, which was then orally administered to Wistar rats (7 weeks old males). In contrast, the same amount of sodium cephalosporin was orally administered to rats without adding the sucrose fatty acid ester.

Urine from the respective rats was collected over a period of 24-hours, and the amount of cephalosporin in the urine was quantitated in accordance with a bioassay method and through a high speed liquid chromatography.

In the bioassay method, *B. Subtilis* ATCC 6633 or *E. Coli* NIHJ-JC2 was used for the measurement, and in the high speed liquid chromatography, μ Bondapak C₁₂ was used as a column for analysis of cephalosporin.

Excretion ratio of cephalosporin in urine (%)

Sodium cephalosporin	40 mg/kg)	26 %
Sucrose fatty acid ester	15 mg/kg		
Sodium cephalosporin	40 mg/kg		6 %

Example 2

40 mg/kg of cefoxitin and 20 mg/kg of a sucrose fatty acid ester (approximately 70 % of the bonded fatty acid was stearic acid and approximately 30 % was palmitic acid, and the ester composition had a composition ratio of approximately 70 % of monoester and 30 % of di/triester) were dissolved or suspended in a phosphoric acid buffer solution (pH: 7), which was then orally administered to Wistar rats (7 weeks old males). In contrast, the same amount of cefoxitin was orally administered to rats without adding the sucrose fatty acid ester.

The excretion ratio of cefoxitin in the urine was measured in the same manner as in Example 1.

Excretion ratio of cephoxytin in urine (%)

Cefoxitin	40 mg/kg)	20 %
Sucrose fatty acid ester	20 mg/kg		
Cefoxitin	40 mg/kg		3 %

Example 3

40 mg/kg of cefamandol and 20 mg/kg of a sucrose fatty acid ester (approximately 70 % of the bonded fatty acid was oleic acid, and the composition ratio was approximately 70 % of monoester and 30 % of di/triester) were dissolved or suspended in a phosphoric acid buffer solution (pH: 7), which was then orally administered to Wistar rats (7 weeks old males). In contrast, the same amount of cefamandol was orally administered to rats without adding the sucrose fatty acid ester.

The excretion ratio of cephamandol in the urine was measured in the same manner as in Example 1.

Excretion ratio of cefamandol in urine (%)

Cefamandol	40 mg/kg)	23 %
Sucrose fatty acid ester	100 mg/kg		
Cefamandol	40 mg/kg		5 %

Example 4

40 mg/kg of carbenicillin and 40 mg/kg of a sucrose fatty acid ester (approximately 80 % of capric acid, approximately 50 % of monoester and 50 % of di/triester) were dissolved or suspended in a phosphoric acid buffer solution (pH: 7), which was then orally administered to Wistar rats (7 weeks old males). In contrast, the same amount of carbenicillin was orally administered to rats without adding the sucrose fatty acid ester.

The excretion ratio of carbenicillin in the urine was measured in accordance with a bioassay method.

Excretion ratio of carbenicillin in urine (%)

Carbenicillin	40 mg/kg)	14 %
Sucrose fatty acid ester	40 mg/kg		
Carbenicillin	40 mg/kg		1 %

Example 5

A capsule was filled in with 40 mg/kg of sodium cefotiam and 20 mg/kg of a sucrose fatty acid ester (approximately 50 % of the bonded fatty acid was lauric acid, and the composition ratio was approximately 70 % of monoester and 30 % of di/triester), which was then orally administered to beagle dogs (approximately 10 kg of body weight). In contrast, a capsule was filled in with the same amount of sodium cephotiam without adding the sucrose fatty acid ester, and this was also orally administered to beagle dogs.

The excretion ratio of cefotiam in the urine was measured in the same manner as in Example 1.

Excretion ratio of cephotiam in urine (%)

Sodium cefotiam	40 mg/kg)	21 %
Sucrose fatty acid ester	20 mg/kg		
Sodium cefotiam	40 mg/kg		4 %

Example 6

40 mg/kg of sodium cefazolin and 15 mg/kg of a sucrose fatty acid ester (approximately 70 % of the bonded fatty acid was stearic acid and approximately 30 % was palmitic acid, and the composition ratio was approximately 30 % of monoester and 70 % of di/triester) were mixed in water, which was then orally administered to Wistar rats (7 weeks old males). In contrast, the same amount of sodium cefazolin was orally administered to rats without adding the sucrose fatty acid ester.

The excretion ratio of cefazolin in the urine was measured in the same manner as in Example 1.

Excretion ratio of cefazolin in urine (%)

Sodium cefazolin	40 mg/kg)	20 %
Sucrose fatty acid ester	15 mg/kg		
Sodium cefazolin			6 %

In addition, when sucrose fatty acid esters having the following compositions were used, the recovery ratios from the urine were as follows. The other parts were carried out under exactly the same conditions as in the above described method.

Excretion ratio of cefazolin in urine (%)

- (A) Sucrose fatty acid ester (1)
(approximately 70 % of the bonded fatty acid was stearic acid and approximately 30 % was palmitic acid, and the composition ratio was approximately 20 % of monoester and 80 % of di/triester) 18 %
- (B) Sucrose fatty acid ester (2)
(approximately 30 % of the bonded fatty acid was stearic acid and approximately 70 % was palmitic acid, and the composition ratio was approximately 75 % of monoester and 25 % of di/triester) 33 %

Example 7

300 g of cefazolin and 30 g of starch were uniformly mixed, and then an appropriate amount of water was added and the mixture was kneaded. Furthermore, 250 g of a sucrose fatty acid ester (the bonded fatty acid was approximately 30 % of stearic acid and approximately 70 % of palmitic acid, and

the ester composition was approximately 70 % of monoester and 30 % of di/triester) and 35 g of starch were kneaded with an appropriate amount of water being added.

The two kneaded mixtures were dried in a vacuum and granulated, and after that, they were mixed together with 5 g of magnesium stearate and 10 g of crystalline cellulose being added. Capsules were filled in with this mixture, and a number of these capsules were orally administered to beagle dogs (approximately 10 kg of body weight) so that the dogs were given 10mg/kg of cefazolin.

Excretion ratio of cephazolin in urine (%)

31 %

Example 8

40 mg/kg of 7-[D-(-)-mandelamide]-3-[[[(5-methyl-1, 3, 4-thiadiazole-2-yl)thio]methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (compound A) and 10 mg/kg of a sucrose fatty acid ester (the bonded fatty acid was approximately 70 % of palmitic acid and approximately 30 % of stearic acid, and approximately 70 % of monoester and approximately 30 % of di/triester) were dissolved or suspended in a phosphoric acid buffer solution (pH: 7), which was then orally administered to Wistar rats (7 weeks old males). In contrast, the same amount of the above described cephalosporin (compound A) was orally administered to rats without adding the sucrose fatty acid ester.

The excretion ratio of cephalosporin (compound A) in the urine was measured in the same manner as in Example 1.

Excretion ratio of compound A in urine (%)

Compound A 40 mg/kg

Sucrose fatty acid ester 20 mg/kg 29 %

Compound A 7 %

Patent Attorney: Takeshi Shimizu

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-126230

⑤ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 昭和60年(1985)7月5日
A 61 K 47/00 7043-4C
// A 61 K 31/43 7330-4C
31/545 6664-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 経口用 β -ラクタム剤組成物

⑯ 特 願 昭58-233493

⑰ 出 願 昭58(1983)12月13日

⑱ 発 明 者 錦 戸 條 二 富士市蚊島2番地の1 旭化成工業株式会社内
⑲ 発 明 者 鈴 木 伸 幸 延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
⑳ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
㉑ 代 理 人 弁理士 清 水 猛

明 細 書

1 発明の名称

経口用 β -ラクタム剤組成物

2 特許請求の範囲

- (1) ショ糖脂肪酸エステルを含有してなる経口用 β -ラクタム剤組成物。
- (2) β -ラクタム抗生物質がペニシリン化合物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (3) β -ラクタム抗生物質がセファロsporin化合物である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (4) ショ糖脂肪酸エステルの配合量が β -ラクタム抗生物質に対して、重量比で0.01~50倍である特許請求の範囲である特許請求の範囲第1項ないし第3項のいずれかに記載の組成物。

3 発明の詳細な説明

本発明は、経口用 β -ラクタム剤組成物に関するものである。さらに詳しくは、ショ糖脂肪酸エステルを含有してなる経口用 β -ラクタム剤組成物に関するものである。

β -ラクタム系抗生物質は、抗生物質の中でも、

安全性、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れ、最も使用頻度の高い抗生物質である。しかしながら、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れた薬剤は、ほとんどが注射剤であり、経口剤では、セファレキシニおよびその類似化合物が市販されているが、注射剤等に比較し抗菌力に劣っている。

本発明は、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れた経口吸収性の低い β -ラクタム抗生物質に、ショ糖脂肪酸エステルを配合含有させることにより、経口吸収性が改善されるという新しい事実の発見に基くものである。

この新しい β -ラクタム剤組成物は、非経口投与で抗菌力を示す β -ラクタム抗生物質の経口吸収性を増大せしめることを可能にしたものであり、本発明の意義は大きい。

β -ラクタム抗生物質としては、ペニシリン化合物、セファロsporin化合物があり、例えば、ペニシリン化合物では、アンピシリン、アモキシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フルクロキサシリン、オキサシリン、メシリナム、ピ

ブメシリナム、カルベニシリン、カルフェシリン、カリンダシリン、スルベニシリン、タランビシリン、バカンビシリン、チカルシリン、ビペラシリン、アバルシリン、メズロシリン、ビバンビシリン、サイクラシリン、ヘタシリン等が挙げられ、セファロスポリン化合物としては、セファゾリン、セファピリン、セファロリジン、セフスロジン、セファロチン、セファマンドール、セファトリジン、セファセトリル、セフォチアム、セフォラニド、セフテゾール、セフォキシチン、ラタモキセフ、セフメタゾール、セフォテタン、セフピラミド、セファログリシン、セファレキシン、セフアドロキシル、セフロキサジン、セフラジン、セフアクロール等が挙げられる。

上記β-ラクタム抗生物質以外のペニシリンおよびセファロスポリンにおいても、本発明は適用でき、これらの化合物に限定される必要はない。

次に、本発明に使用されるシヨ糖脂肪酸エステルは、脂肪酸の炭素数が5個から25個のものが好ましく用いられ、天然に得られるもの、合成に

よつて得られるものでもよいが、好適には天然に得られるものが使用される。該脂肪酸としては、直鎖状、分岐状のものがあるが、好ましくは直鎖状のものが使用される。シヨ糖1分子に脂肪酸が1個(モノエステル型)、2個(ジエステル型)、3個(トリエステル型)結合したものが存在するが、これらの混合物であつてもよい。例えば、好ましく用いられる脂肪酸としては、カプロン酸、カプリン酸、シリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、オレイン酸等であり、それらの混合エステルであつてもよい。シヨ糖には1級アルコールが3個存在し、モノエステル型、ジエステル型、トリエステル型の組成比を変えることができる。

本発明にかかるシヨ糖脂肪酸エステルの配合量は、β-ラクタム系抗生物質に対して、重量比で0.01~50倍の範囲で用いることができ、好ましくは0.05~20倍である。

本発明の組成物においては、β-ラクタム系抗生物質とシヨ糖脂肪酸エステルを、水あるいは

ン酸バッファー溶液(pH7)に溶解あるいは懸濁し、投与することができるが、その他に、β-ラクタム系抗生物質に対して、シヨ糖エステルを粉末状で混合し、常法により湿式製粒法または乾式製粒法で顆粒を製造するか、粉末のままカプセルに充填し、カプセル剤とするか、または適当な賦形剤を添加後打錠し、錠剤とすることもできる。

実施例1

セファゾリンナトリウム塩40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂肪酸はステアリン酸約30%、パルミチン酸約70%であり、エステル組成はモノエステル約70%、ジトリエステル30%の組成比を有するもの)15mg/kgに相当する量を水に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令、♂)に経口投与を行なつた。対照として、セファゾリンナトリウム塩の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

各ラットは24時間にわたり尿採取し、尿中のセファゾリン量は、バイオアッセイ法および高速液体クロマトグラフィーにより定量を行なつた。

バイオアッセイ法においては、試験菌はB. Subtilis ATCC6653もしくはE. Coli NIHJ-JC2を用いて測定を行ない、高速液体クロマトグラフィーにおいては、マイクロボンドパックC₁₈を分析用カラムとして用いた。

セファゾリンの尿中排泄率(%)

セファゾリンナトリウム	40 mg/kg) 26%
シヨ糖脂肪酸エステル	15 mg/kg	
セファゾリンナトリウム	40 mg/kg	6%

実施例2

セフォキシチン40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル20mg/kg(結合脂肪酸はステアリン酸約70%、パルミチン酸約30%で、モノエステル約70%、ジトリエステル約30%の組成比を有するもの)に相当する量をリン酸バッファー溶液(pH7)に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット(7週令、♂)に経口投与した。対照として、セフォキシチンの同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率は、実施例1と同様の方法により測定を行なった。

セフォキシチンの尿中排泄率 (%)

セフォキシチン	40 mg/kg)	20%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
セフォキシチン	40 mg/kg		5%

実施例3

セフアモンドール 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル（結合脂肪酸はオレイン酸約70%、モノエステル約70%、ジトリエステル約30%の組成比を有するもの）20 mg/kgに相当する量をリン酸バッファー溶液（pH 7）に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット（7週令、♂）に経口投与した。対照として、セフアモンドールの同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率は、実施例1と同様の方法により測定を行なった。

実施例5

セフォチアムナトリウム塩 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル（結合脂肪酸はラウリン酸約50%、モノエステル70%、ジトリエステル30%組成比のもの）20 mg/kgに相当する量をカプセルに充填し、ビーグル犬（約10 kg）に経口投与を行なった。対照として、セフォチアムナトリウム塩の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずカプセルに充填し、ビーグル犬に経口投与した。

尿中回収率の測定方法は、実施例1と同様の方法によつて行なった。

セフォチアムの尿中排泄率 (%)

セフォチアムナトリウム	40 mg/kg)	21%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
セフォチアムナトリウム	40 mg/kg		4%

実施例6

セファゾリンナトリウム塩 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル（結合脂肪酸はステアリン酸約

セフアモンドールの尿中排泄率 (%)

セフアモンドール	40 mg/kg)	23%
シヨ糖脂肪酸エステル	100 mg/kg		
セフアモンドール	40 mg/kg		5%

実施例4

カルベニシリン 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル（カプリン酸約80%、モノエステル50%、ジトリエステル50%）40 mg/kgに相当する量をリン酸バッファー溶液（pH 7）に溶解もしくは懸濁したものを、ウイスター系ラット（7週令、♂）に経口投与した。対照として、カルベニシリンの同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率は、バイオアッセイ法によつて行なった。

カルベニシリンの尿中排泄率 (%)

カルベニシリン	40 mg/kg)	14%
シヨ糖脂肪酸エステル	40 mg/kg		
カルベニシリン	40 mg/kg		1%

70%、パルミチン酸約30%のもので、モノエステル約30%、ジトリエステル70%の組成比を有するもの）15 mg/kgに相当する量を水に混合したものを、ウイスター系ラット（7週令、♂）に経口投与を行なった。対照として、セファゾリンナトリウム塩の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

尿中排泄率の測定は実施例1と同様の方法により行なった。

セファゾリンの尿中排泄率 (%)

セファゾリンナトリウム	40 mg/kg)	20%
シヨ糖脂肪酸エステル	15 mg/kg		
セファゾリンナトリウム			6%

また、シヨ糖脂肪酸エステルの下記の組成のものを使用した時の尿中回収率は以下のとおりである。その他は、上記方法とまったく同じ条件で行なった。

セファゾリンの尿中排泄率 (6)

(1) シヨ糖脂肪酸エステル(1)

(結合脂肪酸はステアリン酸約70%、
 パルミチン酸約30%で、モノエステ
 ル約20%、ジトリエステル約80%
 の組成比)

18%

(2) シヨ糖脂肪酸エステル(2)

(結合脂肪酸はステアリン酸約30%、
 パルミチン酸約70%で、モノエステ
 ル約75%、ジトリエステル25%の
 組成比のもの)

33%

実施例7

セファゾリン300gとデンプン30gを均一に
 混合し、次いで適量の水を加えて練合する。さらに
 シヨ糖脂肪酸エステル250g(結合脂肪酸はステ
 アリン酸約30%、パルミチン酸約70%であり、
 エステル組成はモノエステル約70%、ジトリエ
 ステル30%を有するもの)とデンプン35gを適量
 の水を加えて練合する。

二つの練合物を真空乾燥し、製粒した後、ステア
 リン酸マグネシウム5g、結晶セルロース10gを

加え混合する。この混合物をカプセルに充填し、
 ビーグル犬(約10kg)にセファゾリンが10mg
 /kgになる量を経口投与した。

セファゾリンの尿中排泄率 (6)

51%

実施例8

7-[D-(-)マンデルアミド]-3-[[[(5-メチ
 ル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオ]
 メチル]-3-セフェム-4-カルボン酸(化合物
 A)40mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂
 肪酸はパルミチン酸約70%、ステアリン酸約30
 %、モノエステル約70%、ジトリエステル約30
 %)10mg/kgに相当する量をリン酸バッファー
 溶液(pH7)に溶解もしくは懸濁したものを、ウ
 イスター系ラット(7週令、♂)に経口投与した。
 対照として、シヨ糖脂肪酸エステルを添加しない
 上記セファロズリン(化合物A)の同量をラッ
 トに経口投与した。

尿中排泄率は、実施例1と同様の方法により測

定を行なった。

化合物Aの尿中排泄率 (6)

化合物A	40 mg/kg)	29%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg		
化合物A			7%

代理人 清水

